



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1492—2016

心肺转流系统 表面涂层产品通用要求

Cardiopulmonary bypass systems—General requirement for coating products

(ISO 11658:2012, MOD)

2016-07-29 发布

2017-06-01 实施



国家食品药品监督管理总局 发布

目 次

前言	I
引言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 要求	2
5 试验方法	3
6 制造商提供的信息	4
附录 A (资料性附录) 本标准与 ISO 11658:2012 的技术性差异及其原因	5
参考文献	6

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准使用重新起草法修改采用 ISO 11658:2012《心血管植入物及人工器官 体外循环系统中与血液/组织接触的表面涂层》。

本标准与 ISO 11658:2012 的主要技术差异如下：

- 范围中删除温度范围的要求；
- 规范性引用文件采用国内标准；
- 无菌和无热原按我国通用标准进行检验；
- 货架寿命(效期稳定性)按我国通用标准进行检验；
- 删除原英文版本中 c)、d) 条款。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本标准由国家食品药品监督管理总局提出。

本标准由全国医用体外循环设备标准化技术委员会(SAC/TC 158)归口。

本标准起草单位：国家食品药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心、东莞科威医疗器械有限公司。

本标准主要起草人：洪良通、张云、闫冬环、李爱军、刘鹏、何晓帆。

引 言

本标准的目的是确保与血液接触的表面涂层装置,其在安全性能、完整性和功能等方面均经过充分验证,而且该体外循环器件的特性要恰当地显示在器件标签上。本标准还包括对必须报告的内容的最低要求,这将允许用户在一个标准的方式对性能特征加以比较。

为了可用于表面涂层的评价,因此本标准包含推荐的程序。表面覆盖率测定的要求,浸出和生物活性,如果要求,表面涂层处理,虽然这些要求的限制没有被指定。

本标准参考了其他标准,在其中可找到供测定各种医用器材共同特性所采取的方法。

标准未包括对动物及临床研究的要求。

规范性引用文件列出的其他标准包含额外的要求。

心肺转流系统 表面涂层产品通用要求

1 范围

本标准规定了心肺转流系统装置上的表面涂层的技术要求、试验方法、标签、标识等要求。本标准适用于输送血液心肺旁路装置、体外生命支持装置和与血液或组织接触的表面涂层产品。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB/T 16886.1—2011 医疗器械生物学评价 第1部分:风险管理过程中的评价与试验 (ISO 10993-1:2009, IDT)

GB/T 16886.7—2015 医疗器械生物学评价 第7部分:环氧乙烷灭菌残留量 (ISO 10993-7:2008, IDT)

GB 18279.1 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第1部分:医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求 (GB 18279.1—2015, ISO 11135-1:2007, IDT)

GB 18280.1 医疗保健产品灭菌 辐射 第1部分:医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求 (GB 18280.1—2015, ISO 11137-1:2007, IDT)

YY 0580—2011 心血管植入物及人工器官 心肺转流系统 动脉管路血液过滤器 (ISO 15675:2009, MOD)

YY 0603—2015 心血管植入物及人工器官 心脏手术硬壳贮血器/静脉贮血器系统(带或不带过滤器)和静脉贮血软袋 (ISO 15674:2009, MOD)

YY 0604—2016 心肺转流系统 血气交换器(氧合器) (ISO 7199:2009, MOD)

YY/T 0681.1—2009 无菌医疗器械包装试验方法 第1部分:加速老化试验指南 (ASTM F 1980:2002, MOD)

YY/T 0730—2009 心血管外科植入物和人工器官 心肺旁路和体外膜肺氧合(ECMO)使用的一次性使用管道套包的要求 (ISO 15676:2005, MOD)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

表面涂层 surface modification

涂层可以是生物来源的或非生物的,可直接应用于血液接触表面,或在加工过程中作为添加剂加入材料中。

3.2

覆盖度 coverage

表面涂层对与血液或组织接触的装置表面的有效覆盖程度。

3.3

浸出 leaching

与病患者血液直接接触的表面涂层在接触血液后的洗脱程度。

3.4

生物活性 bioactivity

与病患者血液直接接触的表面涂层的生物活性定量。

4 要求

4.1 生物特性

4.1.1 无菌和无热原

血液通路应无菌、无热原。

4.1.2 生物相容性

血液通路的部件在其预期用途方面应有生物相容性。

4.1.3 生物活性

如果制造商对产品生物活性有要求,那么对于生物活性的量化应该由制造商按照 5.2.3 进行验证。

4.2 物理特性

4.2.1 血液通路的完整性(无菌最终产品)

血液通路不得泄漏。

4.2.2 血液通路涂层的覆盖度

血液通路涂层覆盖的表面应由制造商按照 5.3.2 进行验证。

4.2.3 表面涂层的稳定性

表面涂层的稳定性应由制造商按照 5.3.3 进行验证。

4.3 性能特性

4.3.1 血细胞破坏

当按照 5.4.1 进行验证时,血浆游离血红蛋白的增加量、血小板和白细胞的减少率,均应在制造商规定的范围值之内。

4.3.2 总体性能

经表面涂层后,装置相关的性能参数,应由制造商按照 5.4.2 进行验证。

4.3.3 货架寿命(效期稳定性)

按照 5.4.3 进行试验时,试验结果应证明其额定寿命。

5 试验方法

5.1 总则

5.1.1 测试和测量应在其最终灭菌(灭菌后)的装置上进行,并根据制造商的说明为临床使用做准备。

5.1.2 操作变量必须是由制造商为预期临床使用的规定,除非另有规定。

5.1.3 测试液的温度应能代表装置在预期临床使用时的温度范围,(如低温、常温或/和高温)试验应在预期的临床使用范围的多个温度下进行,或应提供一个在单一温度下测试的理由(例如,为什么这个温度代表最坏的情况)。

5.1.4 若各变量的相互关系为非线性,则经充分测定,以便可在各数据之间补进有效数值。

5.1.5 该试验或测量程序应看作是基准程序。若有其他方法有相当的精确度和重现性,则这些程序也可采用。

5.2 生物性能

5.2.1 无菌和无热原

灭菌过程应按 GB 18279.1(如用环氧乙烷灭菌)或 GB 18280.1(如用辐射灭菌)等相关标准进行确认。

无菌检验按 GB/T 14233.2—2005 的规定进行试验,该方法不宜用于出厂检验。无热原按 GB/T 14233.2—2005 的规定进行试验。

5.2.2 生物相容性

应根据适用情况,按 GB/T 16886.1—2011、GB/T 16886.7—2015 等标准,通过检查来验证是否符合制造商的有关生物相容性的文件。

5.2.3 生物活性

所有关于生物活性的要求都应根据制造商协议验证过的方法进行试验,对生物活性没有要求的表面涂层,本条不适用。

示例:对肝素活性的要求,可通过对表面涂层的肝素对抗凝血酶的吸收和/或对凝血酶的抑制能力来评价。

5.3 物理特性

5.3.1 血液通路完整性试验(无菌最终产品)

已建立标准的装置,如氧合器,贮血器,管道套包和动脉过滤器,应使用它们各自的标准规定的试验方法。

若无相对应的标准,用水灌满器件的血液通道,施加生产者规定压力 1.5 倍的正压或负压,若无规定,则施加 152 kPa(22 psi)表压,并维持该压力 6 h 或至制造商规定的预期使用时间。目测证实器件有无漏水。

5.3.2 血液通道涂层覆盖度的试验

所有表面涂层要求应根据制造商的规定验证方法进行验证。

示例:肝素表面涂层的覆盖率要求可以通过用阳离子染料如甲苯胺蓝处理涂布装置进行验证,染料吸附到带负电荷的表面后,颜色发生改变(蓝色变为紫色),通过观察紫色的分布情况目测涂层覆盖度。

5.3.3 表面涂层的稳定性试验

表面涂层的完整性应根据制造商的协议验证方法进行验证。

这样的测试应使用适当的提取介质,模拟应在装置指定的最大额定条件下进行。这些条件包括温度,流量,压力,测试的持续时间(6 h 或预期使用期限),和装置运行时的机械应力,这些条件均由制造商规定(如滚压泵的松紧度)。

5.4 性能特性

5.4.1 血细胞破坏

已建立标准的装置,如氧合器,贮血器,管道套包和动脉过滤器,应使用它们各自的标准规定的试验方法。

在检测没有标准的装置时,制造商应评估装置的血细胞破坏。

5.4.2 总体性能

对表面涂层影响到的装置性能的变化要进行试验。

已建立标准的装置,如氧合器,贮血器,管道套包和动脉过滤器,应使用它们各自的标准规定的试验方法。

对于没有相应标准的装置,制造商应评估装置的性能特点。

5.4.3 货架寿命(效期稳定性)

取过期不超过一个月的产品(仲裁法,宜优先采用),或按 YY/T 0681.1—2009 的规定进行老化。具体检测项目及方法按制造商的规定进行。

6 制造商提供的信息

6.1 总则

制造商应提供以下相关标准规定的装置的信息:

- 对于氧合器,YY 0604—2016;
- 对于贮血器,YY 0603—2015;
- 对于动脉过滤器,YY 0580—2011;
- 对于管道套包,YY/T 0730—2009。

对于有表面涂层的装置,应提供 6.2 规定的附加信息。

6.2 随机文件应提供的信息

每个包装箱内都应有一张“使用说明书”,并包含以下内容:

- a) 范围:说明表面涂层在装置的血液或组织接触表面的有效覆盖度。如果这样的涂层不是在装置的所有血液或组织接触表面中存在,应清晰描述提供哪些组件是没有涂层的;
- b) 警示——浸出:如果表面涂层在使用或洗脱过程中出现不好的临床反应,应描述出来。

附 录 A
(资料性附录)

本标准与 ISO 11658:2012 的技术性差异及其原因

表 A.1 给出了本标准与 ISO 11658:2012 的技术性差异及其原因的一览表。

表 A.1 本标准与 ISO 11658:2012 的技术性差异及其原因

本标准的章条编号	技术性差异	原因
1	删除温度范围的要求	5.1.3 已经有温度范围的要求
2	规范性引用文件采用国内标准,以适应我国国情	以适合我国国情
5.2.1	无菌和无热原按我国通用标准进行检验	以适合我国国情
5.4.3	货架寿命(效期稳定性)按我国通用标准进行检验	以适合我国国情
6.2	删除原英文版本中 c)、d)条款	该条款一般涉及专利,不宜在随机文件列明

参 考 文 献

- [1] GB/T 14233.2—2005 医用输液、输血、注射器具检验方法 第2部分:生物学试验方法
- [2] GB/T 16886.11—2011 医疗器械生物学评价 第11部分:全身毒性试验(ISO 10993-11:2006, IDT)
- [3] GB/T 19974—2005 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌工艺的设定、确认和常规控制的通用要求(ISO 14937:2000, IDT)
- [4] ISO 13485 Medical devices—Quality management systems—Requirements for regulatory purposes
- [5] ISO 14971 Medical devices—Application of risk management to medical devices
- [6] ISO 17665-1 医疗保健产品灭菌 湿热 第1部分:对医疗器械灭菌工艺的开发、确认和常规控制要求(Sterilization of health care products—Moist heat—Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices)
- [7] ANDERSSON, J. et al. Optimal heparin surface concentration and antithrombin binding capacity as evaluated with human non-anticoagulated blood in vitro. *J Biomed Mater Res* 2003; 67A: 458-466
- [8] BELWAY, D. et al. Currently available biomaterials for use in cardiopulmonary bypass. *Expert Rev Med Device* 2006; 3: 345-355
- [9] BELZER, R. et al. Activation of blood coagulation at heparin-coated surfaces. *J Biomed Mater Res* 1997; 37: 108-113
- [10] CORNELIUS, R.M. et al. Interactions of antithrombin and proteins in the plasma contact activation system with immobilized functional heparin. *J Biomed Mater Res* 2003; 67A: 475-483
- [11] ELGUE, G. et al. Effect of surface-immobilized heparin on the activation of adsorbed factor XII. *Artif Organs* 1993; 17: 721-726
- [12] ELGUE, G. et al. On the mechanism of coagulation inhibition on surfaces with end point immobilized heparin. *Thromb Haemost* 1993; 70: 289-293
- [13] SANCHEZ, J. et al. Control of contact activation on end-point immobilized heparin: The role of antithrombin and the specific antithrombin-binding sequence. *J Biomed Mater Res* 1995; 29: 655-661
- [14] LINDHOUT, T. et al. Antithrombin activity of surface-bound heparin studied under flow conditions. *J Biomed Mater Res* 1995; 29: 1255-1266
- [15] MOLLNES, T.E. et al. A new model for evaluation of biocompatibility: Combined determination of neopeptides in blood and on artificial surfaces demonstrates reduced complement activation by immobilization of heparin. *Artif Organs* 1995; 19: 909-917
- [16] PASCHE, B. et al. Binding of antithrombin to immobilized heparin under varying flow conditions. *Artif Organs* 1991; 15: 481-491
- [17] SANCHEZ, J. et al. Inhibition of the plasma contact activation system of immobilized heparin: Relation to surface density of functional antithrombin binding sites. *J Biomed Mater Res* 1997; 37: 37-42
- [18] SANCHEZ, J. et al. Studies of adsorption, activation, and inhibition of factor XII on immobilized heparin. *Thromb Res* 1998; 89: 41-50
- [19] SANCHEZ, J. et al. On the control of the plasma contact activation system on human endo-

thelium; Comparisons with heparin-coated surfaces. *Thromb Res* 1999;93:27-34

[20] TANZI, M.C. Bioactive technologies for hemocompatibility. *Expert Rev Med Device* 2005; 2:473-492

[21] WEBER, N. et al. Quality assessment of heparin surface modifications by their binding capacities of coagulation and complement enzymes. *J Biomater Appl* 2000;15:8-22

中华人民共和国医药
行业标准
心肺转流系统 表面涂层产品通用要求
YY/T 1492—2016

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 0.75 字数 16 千字
2017年4月第一版 2017年4月第一次印刷

*

书号: 155066·2-31504 定价 18.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



YY/T 1492-2016